

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 357 209**

21 Número de solicitud: 200901286

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **26.05.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **20.04.2011**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
20.04.2011

71 Solicitante/s:
**Fundación Universitaria San Pablo-CEU
Isaac Peral, 58
28040 Madrid, ES**

72 Inventor/es: **Río Álvarez, Luis Alberto del y
Trives Lombardero, Carmen**

74 Agente: **Fuentes Palancar, José Julián**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida a base de famotidina contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas, con mayor eficacia sinérgica y más rápida actuación.**

57 Resumen:

Composición farmacéutica sólida a base de famotidina contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas, con mayor eficacia sinérgica y más rápida actuación.

Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas, en base a famotidina u otro ingrediente activo antiácido, y un conjunto excipiente formado por un alcalinizante de valor añadido, preferentemente citrato trisódico hidratado, un disgregante y una serie de ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables, en la que estos componentes se presentan uniformemente dispersos en forma de un conglomerado de polvo comprimido o granulado, a un tamaño de partícula y a unas concentraciones que aseguran una rápida desintegración del fármaco en la boca o en un líquido, incluso en menos de 60 segundos. Esta composición es utilizable para la preparación de medicamentos antiulcerosos de famotidina en comprimidos o granulados auto-dispersables, con mayor eficacia sinérgica, consecuencia de la mejor asimilación del principio activo por acción del señalado ingrediente alcalinizante, y de más rápida actuación, debido a la alta velocidad de descomposición conseguida en dicho formato.

ES 2 357 209 A1

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica sólida a base de famotidina contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas, con mayor eficacia sinérgica y más rápida actuación.

La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica sólida a base de famotidina para la preparación de medicamentos en comprimidos contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas, con una mayor eficacia sinérgica y más rápida actuación que los medicamentos antiulcerosos basados en dicho principio activo que se encuentran en el mercado.

La composición se basa en famotidina, o en otro principio activo antiácido como antagonista del receptor H₂, y en un excipiente formado por un alcalinizante, un disgregante y una serie de ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables de uso habitual (diluyentes, saborizantes, edulcorantes, etc.), residiendo su novedad en que estos componentes se presentan uniformemente dispersos en una mezcla sólida en forma de comprimido autodispersable, a un tamaño de partícula y a unas concentraciones que aseguran una rápida desintegración del fármaco en la boca o en un líquido, incluso en menos de 60 segundos, así como en la naturaleza del ingrediente alcalinizante utilizado como excipiente para neutralizar la acidez gástrica producida por el principio activo, que preferentemente es citrato trisódico hidratado.

De esta manera, se dispone de una composición sólida para la preparación de medicamentos antiulcerosos de famotidina en comprimidos, cápsulas o grageas, de una más rápida actuación farmacológica, debido a la alta velocidad de descomposición conseguida en el formato de comprimido autodispersable, y de una mayor eficacia sinérgica, consecuencia de la mejor asimilación del principio activo por acción del señalado ingrediente alcalinizante de valor añadido, todo lo cual se traduce en un alivio inmediato en el organismo.

El campo técnico en que se encuadra la invención es el de la industria farmacéutica y, en particular, el de la fabricación de medicamentos.

Estado de la técnica

La aparición de fármacos antiseoretos según se contempla en la clásica obra de Martindale “The complete drug referente” (Massachussets, USA, 1999) supuso una revolución en la patología gástrica frente a los habituales antiácidos. Este es el caso, por ejemplo, de los medicamentos para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales basados en famotidina como principio activo antiácido, de los que existen unas sesenta patentes en el mundo, varias ya caducadas.

Sin embargo, la indudable eficacia de los fármacos antiseoretos se ha visto ensombrecida por la lenta aparición de la respuesta farmacológica.

Una más rápida actuación farmacológica es deseable en el mercado farmacéutico, y esta puede conseguirse bajo la forma de comprimidos dispersables, ya que han despertado un creciente interés al presentar una rápida velocidad de disgregación (Schiermeier *et al.* Fast dispersable ibuprofen tablets. Eur. J Pharm. Sci. 15, 295-305, 2002), lo que facilita la disolución del principio activo y, por consiguiente, la rápida instauración de efectos. Además, son una alternativa real a aquellos efervescentes, las liotabletas, los sobres monodosis, así como las suspensiones o soluciones, ya sean extemporáneas o no, tal y como citan Sunilendu y Shishir B en la patente internacional “Dispersible Tablets for oral administration” WO2004006917 del año 2004.

Los comprimidos dispersables cuentan con las ventajas adicionales de acondicionarse en un envase pequeño, un precio habitualmente menor, unas condiciones de fabricación más sencillas en relación a las liotabletas y los comprimidos efervescentes y una mayor seguridad que tales comprimidos efervescentes, ya que éstos están contraindicados para el tratamiento de las molestias gástricas por la producción de flatulencias. Además presentan una serie de ventajas frente a las formas de administración conocidas (cápsulas y solución), entre las que se encuentran las siguientes:

- Resultan adecuados para el tratamiento de pacientes con dificultad para ingerir formas sólidas.
- Permite su consumo a pacientes diabéticos ya que no contienen sacarosa como edulcorante.
- Permiten una dosificación versátil y razonablemente exacta previa disolución en el volumen de agua deseado por el paciente.
- Las soluciones a que da lugar presentan unas características organolépticas adecuadas y aceptables por los pacientes.
- Su forma, tamaño y volumen reducido permiten su presentación en blister, lo que supone una ventaja para el paciente ya que al aumentar la facilidad de manipulación y transporte se facilita el cumplimiento terapéutico por el paciente y se aumenta la eficacia del tratamiento.

Se conocen comprimidos dispersables que contienen analgésicos (caso del paracetamol, patente internacional WO/2002/036101), antiinflamatorios (piroxicam, patente internacional WO/2007/052289), o antidepresivos (fluoxetina, patente española ES2082723A1), pero no se conoce ningún comprimido dispersable que contenga un antisecretor, como puede ser la famotidina.

5 La preparación de formulaciones adecuadas para elaborar comprimidos dispersables físico-químico requiere tanto el estudio de las incompatibilidades físico-químicas del principio activo como la búsqueda de los excipientes adecuados que permitan cumplir los requisitos exigidos por las distintas Farmacopeas. Asimismo, se debe tener presente el procedimiento de fabricación de dichos comprimidos dispersables que se va a utilizar, ya que los excipientes y coadyuvantes de la formulación van a depender, en buena parte, del procedimiento elegido de fabricación de dichos comprimidos dispersables.

10 Según la Real Farmacopea Española (Madrid, 2007), los parámetros que definen a los comprimidos dispersables son los siguientes:

- 15 - Su alta velocidad de disgregación en agua: disgregación en un tiempo máximo de 3 minutos a una temperatura de ensayo entre 15 y 25°C.
- 20 - La uniformidad de dispersión de las partículas en las cuales se disgrega: dispersión homogénea en agua que pasa a través de un tamiz cuya apertura nominal es de 710 μm .

La velocidad de disgregación y la uniformidad de dispersión son igualmente dependientes tanto de los coadyuvantes como del principio activo. Así, la disgregabilidad, como medida de la cesión del principio activo de preparados farmacéuticos comprimidos, es el parámetro crítico del desarrollo de formas dispersables. Por ello, la selección de los coadyuvantes en la preparación de los comprimidos dispersables, es la etapa más importante de la investigación galénica. Las propiedades y calidad del comprimido terminado dependen, en gran parte, de los coadyuvantes que incluye.

30 Por otro lado, al incorporarse un excipiente tamponante adecuado a una formulación de comprimidos dispersables de famotidina se reduce temporalmente la concentración de protones en el estómago, ya que presentan la función de neutralizar el exceso de HCl en el jugo gástrico y conseguir un alivio inmediato frente al lento tiempo de actuación de famotidina.

35 **La invención**

En base a todas las anteriores consideraciones sobre la formulación de composiciones farmacéuticas en comprimidos dispersables y la ventaja de incorporar un excipiente tamponante adecuado a los fármacos basados en antagonistas de los receptores de H₂, el equipo investigador ha conseguido obtener una mezcla sólida de famotidina como principio activo antiulceroso y por lo menos un excipiente farmacéutico aceptable alcalinizante de valor añadido, preferentemente citrato trisódico hidratado, para ser usada en la preparación de medicamentos en comprimidos o granulados dispersables de alta velocidad de desintegración para el tratamiento de los trastornos relacionados con la acidez gástrica.

45 Esto supone que un medicamento antiulceroso basado en famotidina o un principio activo similar, y un ingrediente alcalinizante, que ya está contemplado en el estado de la técnica, se presente ahora en un formato de comprimidos, cápsulas o grageas autodispersables y con una determinada composición de excipientes, entre los que destaca dicho ingrediente alcalinizante ventajoso, que le confiere una más rápida actuación farmacológica, debido a la rápida absorción del principio activo como consecuencia de la alta velocidad de desintegración de la composición en dicho formato, y una mayor eficacia sinérgica por el efecto antiácido del excipiente tamponante, que neutraliza la acidez gástrica producida por la lenta asimilación en sangre de la famotidina, consiguiéndose un alivio inmediato por la mejor asimilación del principio activo, que se suma al alivio sostenido por el efecto antisecretor del mismo.

55 Entrando en detalles, la referida composición farmacéutica de invención contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas, sólida y oralmente aplicable, se basa en un ingrediente activo antiácido como antagonista del receptor H₂, de preferencia famotidina, aunque también puede utilizarse con buen resultado cimetidina o ranitidina, y en un conjunto excipiente formado por un ingrediente inactivo antiácido (el alcalinizante), un disgregante que acelera la descomposición de la composición en la boca o en un líquido, y una serie de ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables de uso habitual.

65 Lo que caracteriza esencialmente a esta composición es que, para unas determinadas concentraciones de sus componentes y para una presentación en forma de conglomerado de polvo comprimido o granulado a un determinado tamaño de partículas uniformemente dispersadas de los mismos, se logra que la composición se descomponga o desintegre en la boca, o en un líquido elegido, en un periodo que oscila entre un segundo a noventa segundos, incluso en menos de sesenta segundos, lo que supone una desintegración tan rápida que ni siquiera requiera de un masticado de los comprimidos.

ES 2 357 209 A1

En concreto, ese alto nivel de descomposición de los comprimidos, con la consiguiente rápida absorción del principio activo, se consigue, por un lado, utilizando sus componentes en las siguientes concentraciones en peso sobre el peso total de la fórmula: entre el 1% y 10% del ingrediente activo antiácido, ya sea famotidina, cimetidina o ranitidina, entre el 10% y 60% del ingrediente inactivo antiácido, entre el 1% y 25% de un agente desintegrador, entre el 0% y 50% de un diluyente, entre el 0,1% y 10% de un deslizante, entre el 0,5% y 5% de un lubricante, entre el 1% y 15% de un saborizante, entre el 0,4% y 5% de un edulcorante, y entre el 0% y 5% de un aglutinante; y por otro, presentando las partículas de los ingredientes un tamaño entre 1 μm y 100 μm , uniformemente dispersadas en el comprimido o granulado tras tamizado conjunto, mezcla y consolidación bajo presión, o tras granulación y mezcla, de modo que cuando al menos el 80% en peso de las partículas tienen un tamaño menor de 50 μm , es cuando la composición se descompone en la boca o en un líquido en menos de los sesenta segundos.

La concentración del ingrediente activo varía en la composición entre 1% por peso y 10% por peso, más favorablemente en un 3% por peso que corresponde a la composición lista para utilizarse. Así, una dosificación adecuada para famotidina será de 5 a 50 mg (preferentemente de 10 a 40 mg), que será suministrada por cualquier fuente o proveedor con acatamiento pleno de las especificaciones referenciadas en la Real Farmacopea Española (2007).

La otra característica importante de la presente composición es el tipo de los agentes alcalinizantes y tamponantes utilizados como ingrediente inactivo antiácido para neutralizar la acidez gástrica producida por la absorción del mismo por el organismo.

De los agentes alcalinizantes y tamponantes por ejemplo disponibles en la farmacopea norteamericana (Rockville, USA, 2003) se ha elegido el que presenta adecuadas propiedades para su empleo en un medicamento de uso humano. No resultan favorables los fosfatos y carbonatos amónicos por ser volátiles con descomposición organolépticamente inadecuada. Tampoco, hidróxido sódico y potásico que resultan cáusticos, ni borato sódico pues su ingestión puede ocasionar diarrea, vómitos e incluso shock. El carbonato y bicarbonato sódico son higroscópicos y en presencia de ácido en contacto con agua desprenden CO_2 . El lactato sódico no se encuentra en estado sólido, el acetato sódico es eflorescente a temperatura ambiente y las sales potásicas presentan efectos diuréticos y sobre el corazón. Los fosfatos monobásicos presentan una baja capacidad alcalinizante pero no así la forma dibásica heptahidratada, mientras que el citrato trisódico bajo la forma dihidratada resulta idóneo y su dosis adecuada la establecemos como aquella que es capaz de neutralizar hasta alcanzar un pH estable de 3,5, una solución acuosa de 100 mL que contiene 30 mL de HCl 1,0 N de pH 1,0. El pH resultante ligeramente ácido evita el clásico efecto de rebote que se produciría si se alcanzaran valores de pH neutros o alcalinos con la consiguiente secreción repetida de más ácido clorhídrico en el estómago. Se determinó que la capacidad ácido neutralizante de citrato trisódico dihidrato es de 7 miliequivalentes de ácido consumido por gramo. La dosis de los ingredientes antiácidos no activos de la composición inventiva se hace notar que varía entre 150 mg por peso y 1500 mg por peso, de preferencia entre 200 y 600 mg, en la composición lista para usarse.

Por consiguiente, como ingrediente inactivo antiácido para la presente composición se ha propuesto el carbonato de sodio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, citrato de sodio o carbonato ácido de sodio, y como componente preferente dentro de éstos, el citrato trisódico hidratado, a una dosis para cualquiera de los anteriores entre 150 mg y 1500 mg, de preferencia entre 200 y 600 mg que corresponde a la composición lista para usarse.

Dicho excipiente, químicamente seguro, por no ser considerado un principio activo, puede incluirse libremente en la formulación sin tenerse que realizar los consiguientes estudios de seguridad que requieren las agencias estatales reguladoras de medicamentos para la asociación de dos o más principios activos.

Debido a que el parámetro crítico de los comprimidos dispersables es su velocidad de disgregación en agua, la elección del disgregante adecuado fue una de las etapas más importantes. El término “disgregante” o “desintegrante” se refiere a un agente que produce un aumento de la superficie tal, que la liberación del principio activo del comprimido se efectúa muy rápidamente. Como desintegrantes, la composición inventiva contiene de preferencia un derivado de celulosa, almidón, un derivado de almidón y/o povidona insoluble en agua, que se encuentran en peso sobre el total de la fórmula entre el 1% hasta el 25%, más favorablemente, entre el 5 al 20% en peso, que corresponde a la composición lista para usarse.

El derivado de celulosa mencionado en lo anterior es particularmente carboximetilcelulosa de sodio también en forma reticulada o croscarmelosa sódica de nombre comercial “Acdisol” (FMC, USA). Además, povidona reticulada o crospovidona también está disponible en el mercado bajo el nombre comercial “Kollidon CL” (BASF, Alemania). El almidón mencionado en lo anterior es un almidón de maíz o un derivado modificado como almidón parcialmente gelatinizado de nombre “Starch 1500” de la empresa Colorcon Co. (USA) y almidón glicolato sódico o carboximetil almidón sódico también en forma reticulada, disponible como marca “Explotab” de JRS Pharma (Alemania). La disgregación con crospovidona o con croscarmelosa es más rápida que con disgregantes clásicos como almidón de maíz.

En cuanto a los ingredientes farmacéuticamente habituales, tal y como se describen en el Manual de “Pharmaceutical Excipients” editado por la Asociación Farmacéutica Americana (Washington, 2000), que adicionalmente contiene la composición inventiva, estos son en particular materiales para dar volumen y aglutinantes farmacéuticamente usuales.

ES 2 357 209 A1

Así, el diluyente, responsable mayoritario de que la mezcla sólida sea fácilmente comprimible, constituye entre el 0% al 50% p/p sobre el total de la fórmula y sea uno seleccionado de lactosa (disacárido de glucosa y galactosa) como lactosa monohidrato (atomizada tal como "Fast Fio", Foremost Farms, Wisconsin USA y "Pharmatose" DCL 11, DMV International Pharma, Veghel, Holanda), lactosa monohidrato aglomerada ("Tabletose", Meggle GmbH, Wasserburg, Alemania y "Pharmatose" DCL 15, DMV International Pharma, Veghel, Holanda), lactosa anhidra de compresión directa ("Pharmatose" DCL 40, DMV International Pharma, Veghel, Holanda) celulosa microcristalina "Avicel" (FMC Biopolymer, Filadelfia, USA), sorbitol, manitol de marca "Pearlitol" 200 SD de Roquette SA (Francia), Almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina sílicea de compresión directa (Prosolv SMCC 90, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, USA), diversos fosfatos de calcio del tipo de "Emcompres" de JRS Pharma, (Alemania) o mezclas de los mismos como la de lactosa y celulosa microcristalina ("Cellactose", Meggle GmbH, Wasserburg, Alemania).

Se prefiere celulosa microcristalina del tipo "Avicel" PH 101 la cual está disponible de FMC Co. (EEUU) de mejoradas propiedades para comprimidos a una dosis del 15% al 35% sobre el peso total de la fórmula. La celulosa microcristalina permite elaborar comprimidos por la técnica de compresión directa. Además sirve como ligante, permitiendo la obtención de comprimidos resistentes y de dureza adecuada, y su capacidad de esponjamiento contribuye a tiempos cortos de disgregación. De los distintos tipos de celulosa microcristalina existentes en el mercado, entre los que se encuentra Avicel PH101 (tamaño medio de partícula 50 micras) y Avicel PH102 (tamaño medio de partícula 90 micras), se prefiere la identificada como Avicel PH102, ya que aunque ambos tipos tienen características similares en cuanto a su capacidad de facilitar la compresión directa, Avicel PH102, por la fluidez que aporta a la mezcla, debido a su mayor tamaño de partícula, facilita la compresión directa de las mezclas de polvo (caso de las formulaciones de esta invención).

Como agentes que se requieren para mejorar el flujo de los polvos, llamados deslizantes, y así facilitar la velocidad de los procesos de la compresión se emplea talco (Luzenac, Francia) o bien sílice coloidal anhidra también llamada dióxido de silicio coloidal como "Aerosil 200" de Degussa (Alemania), o bien sus mezclas, en proporciones p/p del 0,1% al 10% sobre el total de la fórmula, preferentemente del 0,1 al 5%.

También se contemplan otros ingredientes adicionales en a la formulación, convencionales en la técnica, como lubricantes, para evitar la fricción metálica de la matriceria con los punzones durante la fase de compresión de la mezcla, edulcorantes y saborizantes, ya que uno de los mayores problemas a resolver fue el de proporcionar a estas formulaciones unas características organolépticas (aroma y sabor) adecuadas que fueran aceptables por los pacientes.

Como lubricantes se utilizan Estearil fumarato sódico o bien polietilenglicoles (por ejemplo Macrogol 4000 y Macrogol 6000). Todos ellos en dosis que van desde el 0,5% hasta el 5% p/p, preferentemente en un 2%. Las sales convencionales del ácido esteárico no son adecuadas, ya que, por ejemplo, el estearato de magnesio no adsorbe agua, y por tanto da una solución de aspecto muy desagradable, formándose un halo hidrofóbico en la superficie, al contrario que el fumarato sódico de estearilo. Sin embargo, las formulaciones que contienen almidón pregelatinizado ya no necesitan la adición de lubricante.

Como saborizante se emplea un sabor frutal o de sobremesa, o bien sus mezclas, y como edulcorante, sacarina, sales de sacarina o aspartamo, o bien sus mezclas.

Resulta fundamental la elección del tipo y de la cantidad de cada uno de ellos a emplear (Sohi *et al.* Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: Recent developments and approaches. Drug Dev Ind Pharm, 30: 429-448, 2004). Así, un mal gusto de los medicamentos puede dar lugar a náuseas y vómitos con rechazo de la posología. En el caso de los niños es más dramática. El enmascaramiento del sabor se consigue con formulaciones compensatorias. Suelen ser alcoholes grasos o esencias líquidas. Se pueden adsorber sobre un soporte sólido soluble (maltodextrinas). El sabor amargo se quita con saborizantes de acción prolongada, calientes: vainillas y caramelos tostados, chocolate, canela, plátano, resinosos como melocotón o maracuyá. El ácido se enmascara con cítricos. El salado con sabores dulces (pera, uva) o ácidos. Los sabores ácidos, redondos, maduros y poco edulcorados son para adultos mientras que los sabores de frutas rojas, sencillos, artificiales y muy edulcorados para niños con mezclas de frambuesa, plátano y galleta (biscuit). El empleo de desensibilizantes o anestésicos como anís, mentol suele resultar para para sabores muy desagradables. Para los sobres y los polvos para suspensión, la formulación preferida abarca una combinación de sabores de plátano y vainilla según lo descrito en la patente norteamericana No. 5.605.889. Las enseñanzas de dicha patente en su totalidad, son incorporadas para servir de referencia.

Como aglutinantes, la presente invención puede contener povidona (químicamente, polímero lineal de 1-etinilpirrolidin-2-ona) cuyo peso molecular se encuentra entre 29000 a 90000 Daltons, almidón y particularmente un derivado modificado como almidón parcialmente gelatinizado de nombre Starch 1500[®] de la empresa Colorcon Co. (USA) en una concentración entre 0% por peso y 5% por peso de cada uno, adicionados tanto en seco como en forma de pasta con agua a concentraciones de aquellos entre el 2% al 20% del semisólido, así como todas las mezclas de dichos componentes.

La cantidad de agua que permanece como humedad residual en los ingredientes y en los graneles es mantenida a un mínimo; preferiblemente, menor del 3.5% p/p sobre el total de la formulación, en un equilibrio entre que se favorezca la compresión y aquel en que no se comprometa su estabilidad.

ES 2 357 209 A1

La composición farmacéutica sólida según los anteriores componentes y concentraciones se presenta en forma de un conglomerado de polvo, bien granulado o comprimido al señalado tamaño de partícula, y sirve para la preparación de medicamentos en comprimidos, cápsulas o grageas, para el tratamiento o profilaxis de la acidez gástrica y úlcera estomacal.

La unidad de dosis puede por ejemplo administrarse de una a cuatro veces al día, con preferencia una o dos veces. La dosis exacta depende de la naturaleza y gravedad de la condición que está en tratamiento. Igualmente podrá apreciarse que puede resultar necesario variar en determinados casos la dosificación dependiendo de la edad y del peso del paciente.

Figuras

Para una mejor comprensión de algunos aspectos de la nueva composición farmacéutica desarrollada, concretados en el primer ejemplo práctico expuesto más abajo, se acompaña al final de la presente memoria las siguientes figuras:

Figura 1: Muestra los resultados de las catas realizadas en el estudio de palatabilidad.

Figura 2: Esquematiza el diagrama de flujos del proceso de fabricación de comprimidos por compresión directa.

Figura 3. Muestra la variable dureza de los comprimidos durante el proceso de fabricación, que se mantiene dentro del rango fijado.

Figura 4: Muestra la velocidad de disolución media de los comprimidos obtenidos por el proceso del ejemplo.

Modo de ejecución

Como se ha visto, la actual invención se relaciona con una mezcla sólida de famotidina y un excipiente alcalinizante de valor añadido empleada de preferencia bajo la forma de comprimidos dispersables, mezcla en la que las partículas de los ingredientes se encuentran uniformemente dispersadas a un tamaño de partícula determinado.

La técnica seleccionada para el desarrollo de los comprimidos dispersables es la de compresión directa, que supone una ventaja en la elección de excipientes. El poder emplear el disgregante de forma extragranular beneficia su efecto hinchante ya que no se ve alterada la acción desintegrante ni por humectación ni por secado.

Un desarrollo especialmente favorable es la relación entre tamaño de partícula de las materias primas y disgregación del medicamento para que contenga el ingrediente activo en la forma de partículas de un tamaño discreto de tal manera que sean dispersadas proporcionalmente en la composición sólida, especialmente cuando famotidina y el resto de los ingredientes tienen un tamaño entre $1\ \mu\text{m}$ y $0,5\ \text{mm}$, de preferencia menor de $50\ \mu\text{m}$ para un peso no menor del 80% del total de la fórmula. Entonces, tal desarrollo de la composición tiene una velocidad de desintegración particularmente rápida y, también, una eficacia elevada. Una razón para esto es que las partículas del ingrediente activo alcanzan el estómago con una superficie específica relativamente grande, de tal manera que pueden provocar efectos terapéuticos correspondientemente rápidos.

En la Tabla I se muestra el análisis granulométrico (distribución de Frecuencias) de las materias primas más usuales para la presente formulación.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 357 209 A1

TABLA I

	Materia Prima	< 10 μm	11 - 50 μm	51 - 100 μm
5	Famotidina	> 30 %	> 30 %	< 5 %
	Almidón de Maíz	> 60 %	> 20 %	< 5 %
	Avicel PH 101	> 20 %	> 50 %	< 5 %
10	Avicel PH 102	> 10 %	> 10 %	< 50 %
	Fosfato disódico 7 H ₂ O	> 30 %	> 30 %	< 5 %
	Talco	> 60 %	> 20 %	< 5 %
15	Sacarina sódica	> 40 %	> 30 %	< 5 %
	Crospovidona	> 10 %	> 20 %	< 5 %
	Fosfato Ca bibásico 2 H ₂ O	> 50 %	> 30 %	< 5 %
20	Citrato Na 2 H ₂ O	> 30 %	> 30 %	< 5 %
	Estearato Mg	> 80 %	> 10 %	< 5 %
	Sabor Frambuesa APO-551	> 10 %	> 50 %	< 5 %
25	Croscarmelosa Na	> 20 %	> 10%	< 5 %

En la preparación de los comprimidos mediante el método de compresión directa, todos los ingredientes del núcleo del comprimido deben ser tamizados conjuntamente, mezclados y después comprimidos. La elección de la fórmula de partida requiere un estudio previo de la compresión de los diluyentes habitualmente empleados, ya mencionados con anterioridad. Este método de compresión directa evita la necesidad de un pretratamiento de los ingredientes en polvo, tal como el llamado granulación en húmedo seguido por secado o bien la granulación seca. La ventaja más importante es que los comprimidos obtenidos por compresión directa normalmente tienen una disgregación más rápida que los realizados por granulación vía húmeda, debido a que la necesidad de adicionar agentes aglutinantes en los procesos de vía húmeda, retrasa la velocidad de disgregación. Aunque la compresión directa puede originar algunos inconvenientes, tales como problemas de uniformidad de mezcla y dosificación, fluidez y compresibilidad, sorprendentemente, con las formulaciones de esta invención no surgió ninguno de los problemas citados. De hecho, los comprimidos tuvieron muy pocas variaciones de peso y de contenido de principio activo. La compresibilidad fue aceptable, y los comprimidos alcanzaron una dureza dentro de los límites deseados.

La fabricación de los comprimidos dispersables puede realizarse de manera convencional, por ejemplo, en una máquina de comprimir rotatoria, donde se efectúa la compresión de la formulación farmacéutica previamente preparada y tamizada que alimenta a dicha máquina. Hay un número significativo de tipos de prensas de comprimidos, cada una varía en productividad y diseño pero similar en función y operación. Todas comprimen una formulación dentro de una cavidad por la presión ejercida entre dos punzones de acero, uno inferior y otro superior.

En el caso de que los polvos presenten una mala aptitud a los procesos de compresión a altas velocidades, se suele realizar un tratamiento adicional de reagrupamiento de ellos como es la de cualquiera de las mencionadas técnicas de granulación. Surge así, la granulación húmeda en donde se mojan con una solución aglutinante los principios activos junto con los ingredientes mayoritarios, principalmente los diluyentes, en un dispositivo apropiado, particularmente en un mezclador o un lecho fluido durante la adición de los ingredientes adicionales mencionados en los ejemplos. La otra alternativa viene siendo la granulación llamada "seca". En este caso, la reagrupación previa de los polvos se consigue por compactación, sin necesidad de solventes o ligantes, pudiéndose decir que en la realidad se lleva a cabo una doble compresión con un dispositivo apropiado, específicamente un rodillo de compactación o una máquina comprimidora. Después de que el material se compacta, se pulveriza.

Sin embargo, preparaciones para administración oral pueden presentarse como producto seco para la mezcla con agua o vehículo adecuado antes de ser administradas. Tales preparaciones pueden elaborarse mediante procedimientos convencionales como se describe en la clásica obra de 1985 de Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Easton, Pennsylvania, USA) con aditivos farmacéuticamente aceptables.

Estudio de palatabilidad

Teniendo en cuenta que los dos componentes principales de la formulación en estudio, famotidina (amargo) y citrato trisódico hidratado, son los que tienen peor palatabilidad (la famotidina es amarga y citrato trisódico dihidratado salado) y que los comprimidos dispersables están diseñados para su administración una vez dispersados en agua, la

ES 2 357 209 A1

elección del tipo y de la cantidad de saborizante se establece mediante un cuestionario donde se pide a diez voluntarios de edades comprendidas entre 25 y 40 años que evalúen (mediante puntuación de 1 a 5 en escala creciente) el dulzor, el enmascaramiento del sabor salado y del sabor amargo y la idoneidad de la palatabilidad mediante la cata de la fórmula base que figura en la Tabla II. Los saborizantes adecuados para contrarrestar el sabor amargo y salado son los de frambuesa, caramelo y avellana, una vez rechazadas en pruebas previas los de limón, pera, cereza, menta, piña y uva. De esta manera se han preparado tres fórmulas resultantes de combinar la citada base con una dosis de partida de 80 mg de cada uno de los saborizantes mencionados.

TABLA II

Materia Prima	Dosis	Objetivo
Famotidina	20.0 mg	Dosis terapéutica modelo
Citrato trisódico 2 H ₂ O	300.0 mg	Cantidad estándar de neutralizante
Saborizante	80.0 mg	Avellana versus Caramelo versus Frambuesa
Agua	100 ml	Cantidad habitual para dispersar un comprimido

En la Figura 1 se muestran los resultados de las catas realizadas en el estudio de palatabilidad. La línea continua representa los resultados de la saborización con frambuesa, la de trazo largo la de saborización con avellana y la de trazo corto la de saborización con caramelo. Todas las fórmulas han resultado idóneas ya que presentan adecuados valores de enmascaramiento de sabor amargo y salado, resultan discretamente dulces y han sido calificadas con altas puntuaciones respecto a la palatabilidad global. En otras experiencias en donde se ha empleado la mitad de la dosis de saborizante se aprecia que el sabor conseguido con los citados aromatizantes no es dosis dependiente por cuanto su reducción a la mitad en nuevas experiencias presenta un balance global satisfactorio, fenómeno que no sucede con otros sabores.

Se pueden emplear otros saborizantes y/o aromas (en polvo) en unas cantidades comprendidas entre el 1% y el 15% en peso, respecto al peso total de la formulación, como son: saborizante de naranja (55.604 Firmenich), aroma de melocotón (52.490 AP0551 Firmenich), aroma de albaricoque (52.247 AP0551 Firmenich), aroma de fresa (52.312 AP0551 Firmenich) y sus mezclas.

El sabor amargo provocado por moléculas con enlaces cortos y fuertes C-H y detectado en las papilas gustativas de la lengua puede ser anulado por una determinada cantidad de moléculas artificiales, más potentes como Sacarina y sus sales y Aspartamo en una cantidad comprendida entre el 0.4% y el 5% en peso, respecto al peso total de la formulación.

Ejemplos

La presente invención ahora será ilustrada mediante los siguientes ejemplos, aunque otros métodos de aplicación serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

Ejemplo 1

Para la elaboración de comprimidos por compresión directa, en la Tabla III se encuentra la fórmula para un lote de 100.000 unidades, considerado de tamaño apropiado para su registro por las agencias reguladoras, y el proceso de fabricación a seguir se esquematiza en el diagrama de flujos al efecto señalado en la Figura 2.

Para ello, se realiza una tamización de las materias primas a través de un tamiz de 1 mm de luz de malla. Se lleva a cabo la mezcla de todas las materias primas en un mezclador del tipo de V excepto el lubricante el cual se incorpora al final durante un período de tiempo inferior para asegurar sus funciones extragranulares. Una vez obtenida la mezcla, ésta se comprime en una máquina Rotatoria Kilian RT (Colonia, Alemania) con punzones redondos de 13 mm de diámetro y suponiendo una densidad del comprimido habitual en la compresión de mezclas pulverulentas farmacéuticas según el Manual de especificaciones de compresión de la Asociación Farmacéutica Americana (Washington, 2006. U.S.A.), el peso del comprimido en mg estará comprendido entre 0,212 03 y 0,315 03 (siendo 0, el diámetro). Si se supera el límite superior el comprimido resulta excesivamente atamborado, si se supera el límite inferior el comprimido será excesivamente plano.

ES 2 357 209 A1

TABLA III

Materias primas	Fórmula unitaria	%	Lote 100000 comprimidos
Famotidina	20.0 mg	2.9	20.0 kg
Citrato trisódico 2 H ₂ O	300.0 mg	43.4	300.0 kg
Crospovidona	34.6 mg	5.0	34.6 kg
Celulosa microcristalina	199.2 mg	28.8	199.2 kg
Sílice coloidal anhidra	20.8 mg	3.0	20.8 kg
Talco	26.0 mg	3.8	26.0 kg
Sacarina sódica	5.0 mg	0.7	5.0 kg
Saborizante Frambuesa	80.0 mg	11.6	80.0 kg
Fumaril Estearato Na	6.5 mg	0.9	6.5 kg
TOTAL	692.0 mg	100.0	692.0 kg

Al finalizar el proceso, se toman muestras representativas para análisis (del principio, medio y final del lote), según un procedimiento de muestreo estadístico. Los comprimidos así elaborados cumplen los controles de aspecto y dimensiones, peso medio, uniformidad de masa, dureza, friabilidad, tiempo de disgregación, finura de la dispersión, velocidad de disolución y título que se citan en la Farmacopea Británica (Londres, GB, 2005).

La Tabla IV muestra los resultados de los controles galénicos del granel y de los comprimidos por fórmula.

TABLA IV

Controles	Resultados
Fluidez media mezcla / RSD	29.0° / 5.1%
Humedad media mezcla / RSD	2.28% / 1.0%
Peso medio / RSD (CV)	686.0 mg / 1.2%
Desviación respecto teórico	-0.87%
Uniformidad de masa	Conforme
Altura media / RSD	4.14 mm / 2.1%
Diámetro medio / RSD	13.3 mm / 0.1%
Densidad media	0.60 g/cm ³
Dureza media / RSD	48.7 N / 20.8%
Friabilidad	0.66%
Tiempo de disgregación	46 s.
Finura de la dispersión	Conforme

Resulta crítico controlar que la presión de compresión no supere los 70 N de dureza media en los comprimidos, situación en la que se consiguen resultados satisfactorios en los controles específicos de los comprimidos dispersables, finura de la dispersión y tiempo de disgregación.

ES 2 357 209 A1

Se corrobora que no existe ninguna tendencia a que la carga y, por tanto, el peso de los comprimidos aumente o disminuya durante el proceso de fabricación. Los comprimidos obtenidos presentan unos valores de peso dentro del rango fijado ($\pm 3\%$ del peso teórico) y en la Figura 3 se muestra la monitorización de la dureza a título de ejemplo.

5 Los resultados medios de la velocidad de disolución de los comprimidos correspondientes a la fórmula finalmente elegida son los que se recogen en la Figura 4.

Ejemplo 2

10 Se prepararon comprimidos dispersables a partir de la formulación farmacéutica indicada en la Tabla V.

15 TABLA V

Materias primas	Fórmula unitaria	%	Lote 100000 comprimidos
Famotidina	20.0 mg	2.5	20.0 kg
Citrato trisódico 2 H ₂ O	300.0 mg	37.4	300.0 kg
Almidon glicolato sodico	45.0 mg	5.6	45.0 kg
25 Celulosa microcristalina PH101	200.0 mg	24.8	200.0 kg
Almidón pregelatinizado	100.0 mg	12.4	100.0 kg
30 Sílice coloidal anhidra	20.0 mg	2.5	20.0 kg
Talco	25.0 mg	3.1	25.0 kg
Sacarina sódica	5.0 mg	0.6	5.0 kg
35 Saborizante Caramelo	80.0 mg	9.9	80.0 kg
Macrogol 6000	10.0 mg	1.2	10.0 kg
40 TOTAL	805.0 mg	100.0	805.0 kg

45 Se utilizó el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, si bien la matricería es de 14.0 mm. El polvo fluye bien y comprime sin problemas. Los comprimidos dispersables obtenidos presentaban las siguientes características.

En la Tabla VI se recogen los resultados de los controles galénicos del granel y de los comprimidos por fórmula.

50 La fiabilidad del proceso de fabricación es similar a la del Ejemplo 1, así como es apropiada la velocidad de disolución de la dosis de principio activo contenida por comprimido.

55 (Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 357 209 A1

TABLA VI

Controles	Resultados
Fluidez media mezcla / RSD	25.0° / 4.2%
Humedad media mezcla / RSD	2.55% / 1.2%
Peso medio / RSD	810.7 mg / 0.9%
Desviación respecto teórico	-0.7 %
Uniformidad de masa	Conforme
Altura media / RSD	4.9 mm / 1.7%
Diámetro medio / RSD	14.2 mm / 0.1%
Densidad media	0.60 g/cm ³
Dureza media / RSD	50.1 N / 15.8%
Friabilidad	0.59%
Tiempo de disgregación	57 s.
Finura de la dispersión	Conforme

Ejemplo 3

Se prepararon comprimidos dispersables a partir de la formulación farmacéutica indicada en la Tabla VII.

TABLA VII

Materias primas	Fórmula unitaria	%	Lote 100000 comprimidos
Famotidina	20.0 mg	2.2	20.0 kg
Fosfato disódico 7 H ₂ O	400.0 mg	43.5	400.0 kg
Croscarmelosa	85.0 mg	9.2	85.0 kg
Lactosa H ₂ O aglomerada	190.0 mg	20.6	190.0 kg
Almidón pregelatinizado	60.0 mg	6.5	60.0 kg
Sílice coloidal anhidra	20.0 mg	2.2	20.0 kg
Aspartamo	25.0 mg	2.7	25.0 kg
Saborizante Caramelo	20.0 mg	2.2	20.0 kg
Saborizante Frambuesa	80.0 mg	8.7	80.0 kg
Macrogol 6000	20.0 mg	2.2	20.0 kg
TOTAL	920.0 mg	100.0	920.0 kg

Se utilizó el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con matriceria de 16 mm. El polvo fluye bien y comprime sin problemas. La Tabla VIII muestra los resultados de los controles galénicos del granel y de los comprimidos de la fórmula.

ES 2 357 209 A1

TABLA VIII

Controles	Resultados
Fluidez media mezcla / RSD	21.0° / 3.9%
Humedad media mezcla / RSD	2.9% / 1.9%
Peso medio / RSD	910.1 mg / 0.9%
Desviación respecto teórico	-1.07 %
Uniformidad de masa	Conforme
Altura media / RSD	6.1 mm / 1.7%
Diámetro medio / RSD	16.1 mm / 0.1%
Densidad media	0.80 g/cm ³
Dureza media / RSD	57.9 N / 12.8%
Friabilidad	0,4%
Tiempo de disgregación	51 s.
Finura de la dispersión	Conforme

La fiabilidad del proceso de fabricación es similar a la del Ejemplo 1, así como la velocidad de disolución de la dosis de principio contenida por comprimido.

Una vez descrita la composición farmacéutica sólida desarrollado para la preparación de medicamentos en comprimidos o polvo granular para el tratamiento de la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas, con los correspondientes ejemplos de formulaciones, se declara como nueva y de propia invención, haciéndose la salvedad de que sus composiciones, procedimientos de elaboración y aplicaciones, podrán ser modificados respecto a lo descrito y representado en la presente memoria, siempre dentro de la esencialidad inalteradas que queda resumida en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas, en base a famotidina u otro ingrediente activo antiácido como antagonista del receptor H2, como cimetidina o ranitidina, y un conjunto excipiente formado por un alcalinizante como ingrediente inactivo antiácido, un disgregante que acelera la descomposición de la composición en la boca o en un líquido, y una serie de ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables de uso habitual, esencialmente **caracterizada** porque para las siguientes concentraciones en peso sobre el peso total de la fórmula de sus componentes: entre el 1% y 10% del ingrediente activo antiácido, entre el 10% y 60% del ingrediente inactivo antiácido, entre el 1% y 25% de un agente desintegrador, entre el 0% y 50% de un diluyente, entre el 0,1% y 10% de un deslizante, entre el 0,5% y 5% de un lubricante, entre el 1% y 15% de un saborizante, entre el 0,4% y 5% de un edulcorante, y entre el 0% y 5% de un aglutinante, y para una presentación de las partículas de la composición, previamente tamizadas o granuladas, mezcladas y consolidadas bajo presión, uniformemente dispersadas en una mezcla sólida en forma de conglomerado de polvo comprimido o granulado a un tamaño de partícula entre 1 μm y 100 μm , la composición se descompone en la boca o en un líquido en un periodo de un segundo a noventa segundos.
- 20 2. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas según primera reivindicación, **caracterizada** porque cuando al menos el 80% en peso de las partículas de la composición se presentan a un tamaño de partícula menor de 50 μm , la composición se descompone en la boca o en un líquido en menos de sesenta segundos.
- 25 3. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas según reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada** porque el ingrediente inactivo antiácido se encuentra a una dosis entre 150 mg y 1500 mg, de preferencia entre 200 y 600 mg que corresponde a la composición lista para usarse.
- 30 4. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas según reivindicación 3, **caracterizada** porque el ingrediente inactivo antiácido es carbonato de sodio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, citrato de sodio o carbonato ácido de sodio.
- 35 5. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas según reivindicación 4, **caracterizada** porque el ingrediente inactivo antiácido es citrato trisódico hidratado.
6. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas según reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada** porque el ingrediente inactivo disgregante es crospovidona insoluble, almidón de maíz pregelatinizado o glicolato sódico de almidón, o bien sus mezclas.
- 40 7. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas según reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada** porque el diluyente es lactosa, celulosa, sorbitol o manitol, o mezclas de los mismos.
- 45 8. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas según reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada** porque el deslizante es talco o sílice coloidal anhidra, o bien sus mezclas, a unas dosis, preferentes entre el 0,1 y 5%.
- 50 9. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas según reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada** porque el lubricante es estearil fumarato sódico o polietilenglicoles, o bien sus mezclas, a una dosis preferente del 2%.
- 55 10. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas según reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada** porque el saborizante es un sabor frutal o de sobremesa, o bien sus mezclas.
11. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas según reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada** porque el edulcorante es sacarina, sales de sacarina o aspartamo, o bien sus mezclas.
- 60 12. Composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica y otras enfermedades relacionadas según reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada** porque el aglutinante es povidona o almidón pregelatinizado, o todas sus mezclas.
- 65 13. Composición farmacéutica sólida según las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por presentarse en forma de comprimidos o polvo granular.
14. Uso de una composición farmacéutica sólida según las reivindicaciones precedentes en la preparación de medicamentos en comprimidos, cápsulas o grageas, para el tratamiento o profilaxis de la acidez gástrica y úlcera estomacal.

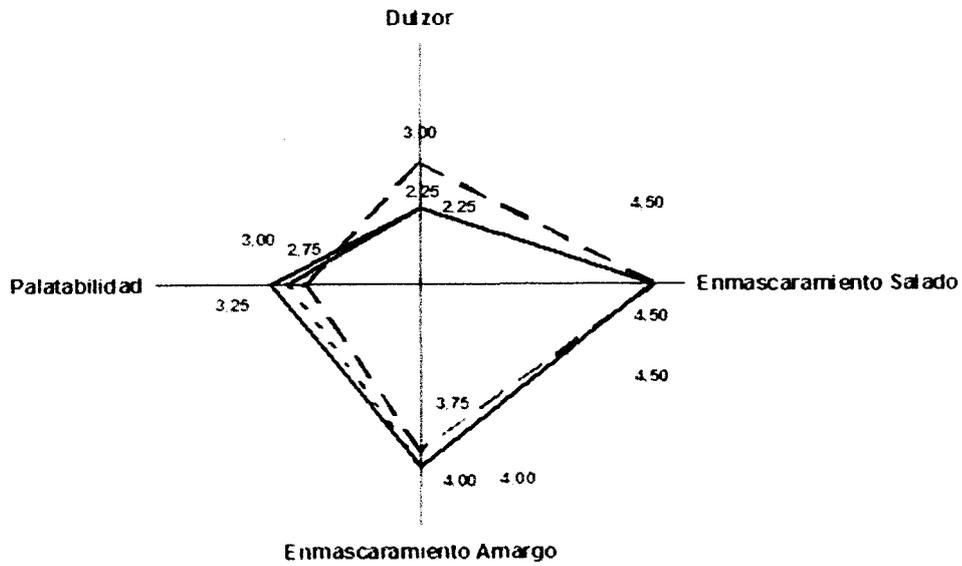


Figura 1

FASE DEL PROCESO	EQUIPOS	CONTROLES	PARAMETROS
Pulverización y selección Tamaño partícula	Molino Tamizadora vibratoria	Tamaño de partícula	Luz de malla
↓			
Mezclado	Mezclador	Ausencia segregación	Tiempo de mezclado Velocidad mezclado
↓			
Compresión directa	Máquina de comprimir	Aspecto y Dimensiones Uniformidad masa Disgregación Friabilidad Dureza Finura dispersión Velocidad disolución Título	Presión compresión Velocidad compresión

Figura 2

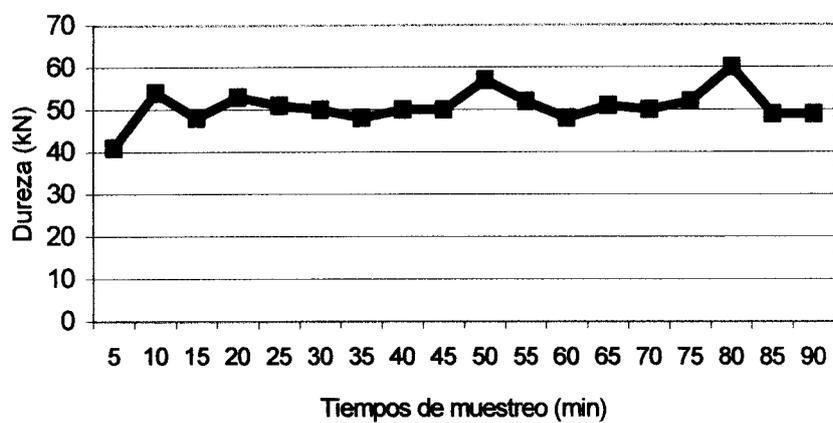


Figura 3

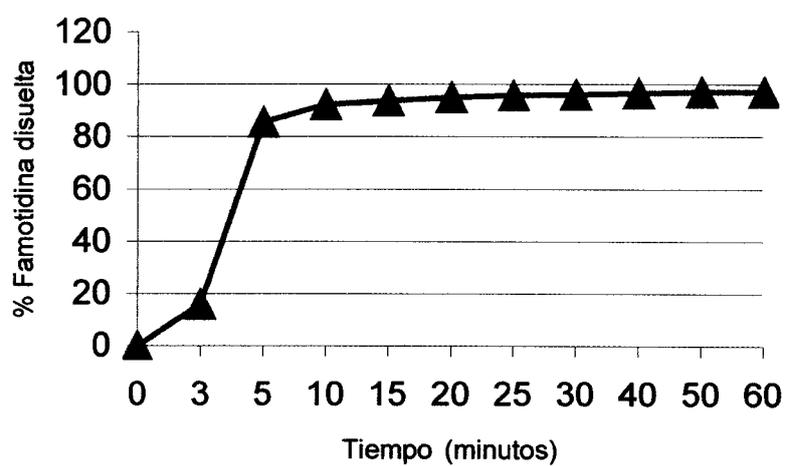


Figura 4



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 200901286

②² Fecha de presentación de la solicitud: 26.05.2009

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 8808704 A2 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED) 17.11.1988, página 2, línea 19 – página 5, línea 30; ejemplos.	1-14
A	EP 505872 A1 (MILES INC.) 30.09.1992, página 2, línea 36 – página 3, línea 35; ejemplo 1.	1-14
A	US 5922351 A1 (DAHER) 13.07.1999, ejemplos 8-11.	1-14
A	US 6024987 A1 (JETTKA et al.) 15.02.2000, columna 1, líneas 44-53; columna 3, líneas 1-60; columna 5, líneas 1-40.	1-14
A	US 2002071864 A1 (KIM et al.) 13.06.2002, párrafos [0010],[0014]-[0024]; ejemplo 3.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
31.03.2011

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/426 (2006.01)

A61K47/12 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, CAS, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.03.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 8808704 A2 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED)	17.11.1988
D02	EP 505872 A1 (MILES INC.)	30.09.1992
D03	US 5922351 A1 (DAHER)	13.07.1999
D04	US 6024987 A1 (JETTKA et al.)	15.02.2000
D05	US 2002071864 A1 (KIM et al.)	13.06.2002

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una composición farmacéutica sólida contra la hipersecreción gástrica en base a un ingrediente activo antagonista del receptor H2 y un conjunto excipiente formado por un alcalinizante, un disgregante y una serie de ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables de uso habitual, caracterizada porque para unas concentraciones concretas de sus componentes, presentados como partículas uniformemente dispersadas en una mezcla sólida en forma de conglomerado de polvo comprimido o granulado a un tamaño de partícula entre 1 y 100 micrómetros, la composición se descompone en la boca o en un líquido en un período de 1 a 90 segundos.

En el documento D01 se describen composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden cimetidina y un antiácido presentado en forma de gránulos. Estos gránulos comprenden un diluyente sólido soluble en agua, el antiácido y un disgregante del tipo crospovidona o glicolato sódico de almidón (página 2, líneas 19-25). En los ejemplos se preparan comprimidos masticables que comprenden cimetidina, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio como antiácidos y diversos excipientes, tales como disgregantes, diluyentes, lubricantes, edulcorantes, saborizantes, etc.

El documento D02 divulga un comprimido bucal que se descompone en un tiempo inferior a los 15 minutos. El sistema de liberación está compuesto por una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de un ácido orgánico comestible, preferentemente, citrato trisódico y opcionalmente un carbonato o bicarbonato. El agente terapéutico se selecciona preferentemente del grupo de bloqueantes del receptor H2 (página 2, líneas 36-44; reivindicación 6). En las figuras se recogen los resultados obtenidos en el ejemplo 1, en el que se administra a perros ranitidina con un sistema de liberación compuesto por citrato trisódico y bicarbonato sódico.

El documento D03 divulga lubricantes y formulaciones lubricantes que facilitan el proceso de producción de comprimidos. En el ejemplo 11 se prepara un comprimido efervescente que comprende ranitidina, citrato trisódico, bicarbonato sódico y otros excipientes.

El documento D04 se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas orales que comprenden al menos un antiácido y/o al menos un antagonista-H2, un disgregante y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Incorpora también un aminoácido o derivado de aminoácido, soluble en agua, que provoca la desintegración de la composición en la boca o en un líquido en un tiempo entre 1 y 60 segundos, preferentemente entre 1 y 30 segundos (columna 1, líneas 44-53; columna 3, líneas 1-8). Aunque en la descripción se cita en varias ocasiones la posibilidad de combinar un antiácido y un antagonista-H2, ninguno de los ejemplos recoge dicha combinación.

El documento D05 recoge un comprimido que se desintegra en la cavidad bucal en un tiempo inferior a 60 segundos y que comprende un principio activo, manitol atomizado y crospovidona como disgregantes, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (párrafo [0010]). En el ejemplo 3 se detalla la preparación de un comprimido de famotidina con estas características.

Ninguno de los documentos citados divulga una composición farmacéutica que comprenda un antagonista del receptor H2 y un conjunto excipiente con los ingredientes y sus concentraciones correspondientes recogidas en la reivindicación 1 de la solicitud y que se descomponga en la boca o en un líquido en un período entre 1 y 90 segundos. Además, no se considera obvio que un experto en la materia conciba una formulación farmacéutica con esa composición concreta a partir de lo divulgado en el estado de la técnica.

Por tanto, la invención recogida en las reivindicaciones 1-14 de la solicitud es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).